

機関番号：13901

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2010

課題番号：17076003

研究課題名（和文） マルチスケール操作によるシステム細胞工学

研究課題名（英文） System Cell Engineering by Multi-scale Manipulation

研究代表者：

福田 敏男 (FUKUDA TOSHIO)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：70156785

研究成果の概要（和文）：本領域では、細胞の素機能及び統合機能の制御方式を理解することを目指したシステム細胞工学に関する研究を行った。「システム細胞工学」とは、細胞の構成要素の機能及び構成要素集団の統合機能を詳細に調べ、物理化学的環境及び細胞間相互作用を含む生物学的環境に応答したこれらの機能の制御機構を理解することを目的とする学問である。特に、ナノ・マイクロからマクロスケールにわたる広域で微細な作業を行うための工学的操作技術（マルチスケール操作）に着目し、これをベースとして工学、生命科学、医学を融合し、学際的な研究を推進した。

研究成果の概要（英文）：“System Cell Engineering” aimed at understanding communication and control principle of basic function and integration functions of the cell. We focused on manipulation technology for works from nano to macro scale (“Multiscale Manipulation”), and promoted interdisciplinary research works between engineering, biological and medical fields. By controlling local environment around cells, we actively lead to chemical and physical interaction inside and outside the cell using bio-manipulation methods, and measure reactive changes. Based on the engineering innovative technology, we obtained new scientific knowledge in life science and develop medical engineering, establishing the new field of “System Cell Engineering.”

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	3,600,000	0	3,600,000
2006年度	6,700,000	0	6,700,000
2007年度	6,700,000	0	6,700,000
2008年度	6,700,000	0	6,700,000
2009年度	6,700,000	0	6,700,000
2010年度	3,000,000	0	3,000,000
総計	33,400,000	0	33,400,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：機械工学・知能機械学・機械システム

キーワード：ナノバイオ、細胞・組織、発現制御、バイオ関連機、マイクロ・ナノデバイス

1. 研究開始当初の背景

ナノバイオテクノロジーの重要性は世界的に認められており、基礎研究に多額の予算が投じられている。生命現象の本質を明らかにし、応用展開を図る上で、単一細胞を中心に据えて、分子レベルから組織レベルまでを網

羅した研究が重要であることは言うまでもない。またそのツールとして、マルチスケール操作技術が重要な役割を担うものであって、工学とバイオの融合があつてはじめて両者の力が発揮しあえることはいうまでもない。しかし、わが国では、個々の分野では世

界的に突出した技術をもった研究チームが存在するにもかかわらず、それぞれの連携が密でないために、有効な技術交流が十分できていない。操作技術とシステム細胞工学との融合の流れは小規模には起こりつつあるが、近い将来、大きな潮流として必然的に起こるものであって、今後、わが国が世界をリードするためには緊急にプロジェクトをキックオフする必要がある。これを逃すと、欧米諸国に先を越され、大きく水をあけられてしまう可能性が大である。以上の理由から、本特定領域を設定することは極めて緊急性を有するものであり、関連領域にかかわる国内第一線のメンバーで特定領域を組織化し、このテーマで研究推進する。

2. 研究の目的

マルチスケール操作技術をベースに工学とバイオの分野との融合による学際的な研究を推進する。具体的には(1)細胞をひとつのシステムと捉え、その構成要素の素機能と構成要素集合の統合機能、また環境変動に应答した素機能及び統合機能の制御様式を分子サイズで解明する研究と、(2)単細胞集団や多細胞生物組織中での細胞ひとつに注目し、細胞間相互作用の生物環境の変動に伴う細胞機能制御を解明する研究を連結させ、細胞をシステムとして理解する新たな学問分野横断的研究を行う。また、(3)得られた知見を基盤として、細胞機能を模倣したり、人為的に制御する技術開発に繋がる基礎研究を行うものである。

本特定領域では、細胞の構成要素の素機能を詳細に調べることに留まらず、構成要素集団の統合機能の検索と、細胞の物理化学的環境及び細胞間相互作用の生物学的環境に应答した、これら素機能及び統合機能の制御の全体像を理解することを目標とした「システム細胞工学」の研究を行う。特に、本特定領域ではナノ・マイクロからマクロスケールにわたる広域で微細な作業を行うための操作技術(マルチスケール操作)に着目する。新たに開発するマイクロ・ナノデバイスや操作技術を用いて細胞周りの局所環境を制御することで、細胞内あるいは細胞外あるいは細胞間における化学的あるいは力学的相互作用を能動的に引き起こし、その変化を追うことで、細胞システムの仕組みを解明するアプローチをとる。

マルチスケール操作技術を活かして微小な対象物を操作したり、ナノ寸法精度で環境条件を能動的に制御することにより、そこに現れる動的な変化を分子レベルで低侵襲に計測するナノシステム技術が実現できると考えられる。これによって、現在未知とされている細胞内の構成要素の機能発現の仕組み

と反応の分子メカニズムや、組織における細胞間の相互作用の分子の実体とそれが細胞内反応に及ぼす影響などに関して、新たな発見が期待できる。

3. 研究の方法

本領域では、目的を達成するために3つの研究項目を設定する。研究項目A01は生命機能の再構成と細胞機能の模倣を目的とする。生命の最小単位である細胞に注目し、マルチスケール操作技術を活用することにより、細胞サイズの小胞を反応場とする人工モデル細胞が自然発現できる実験条件を確立する。モデル細胞を用いることにより、遺伝子発現活性の自己調節の謎に迫るとともに、通常は試験管レベルでは困難な機能性の膜蛋白質の発現系の創出をめざす。研究項目A02は生命機能の環境応答計測と制御を目的とする。マルチスケール操作技術により単一細胞内外を局所環境計測・制御し、細胞を動態解析・観察することにより、これまで未知とされてきた細胞内各種構成要素の分子メカニズム・機能発現のしくみを明らかにする。研究項目A03は生命システムの組織構築と制御を目的とする。マルチスケール操作技術により細胞・細胞外環境・組織・骨格基材の構造力学特性と機能解析・制御に基づいた機能的組織の新しい構築法の創製を行う。

本領域では、目的を達成するために3つの研究項目を設定する。

研究項目A01： 生命機能の再構成と細胞機能の模倣(通称：再構成班)

研究項目A02： 生命機能の環境応答計測と制御(通称：制御班)

研究項目A03： 生命システムの組織構築と制御(通称：組織班)

4. 研究成果

すべての生物は一個以上の「細胞」で形成されており、細胞は生物を構成する基本的な最小単位であると考えられる。生命を理解するには、構成要素としての細胞の素機能を調べ、構成要素集団の統合機能を明らかにすることが不可欠である。本領域では「システム細胞工学」の研究を行うことを目的とした。「システム細胞工学」とは、細胞の構成要素の機能及び構成要素集団の統合機能を詳細に調べ、物理化学的環境及び細胞間相互作用を含む生物学的環境に应答したこれらの機能の制御機構を理解することを目的とする学問である。本領域では、ナノ・マイクロからマクロスケールにわたる広域で微細な作業を行うための工学的操作技術(マルチスケール操作)に着目し、これをベースとして工学、生命科学、医学を融合し、学際的

な研究を推進した。このような研究体制において、さまざまな工学的局所制御手法を用いて、細胞内における遺伝子の効率的発現制御、細胞群における遺伝子の発現計測と制御のための局所制御、組織内における細胞形態・分化誘導発のための機能制御に関する研究を行い、システム細胞工学の基盤を形成した。集結した多彩多様な最先端の研究方法を有する研究チームが有機的に連携し合うことによって、それぞれのチームの単独研究からだけでは得られなかったであろう画期的な成果が基礎と応用の双方にわたって得られた。5年間を通じて工学・バイオ・医療の融合化が図られ、当初に設定した目標は十分に達成したものと考えられる。達成された項目を以下に要約する。

- (1) ナノ・マイクロからマクロスケールにわたり、微細な作業を行うための操作(マルチスケール操作)技術に着目し、工学的な技術基盤を築いた。
- (2) マルチスケール操作技術を用いて、細胞内外あるいは細胞間における化学的あるいは力学的相互作用を引き起こし、特性計測して、細胞システムの仕組みを解明した。
- (3) システム細胞工学を創成するために、工学、バイオ、医学の融合による横断的研究を行った。

総括班：

過去5年間、総括班として、キックオフミーティングを1回、総括班会議を12回、全体会議を8回、計画班会議を1回、公開シンポジウムを8回(第1回：平成17年10月20日東大にて、第2回：平成18年3月3日東大にて、第3回：平成18年6月30日名大、第4回：平成19年3月9日阪大、第5回：平成20年3月8日法政大、第6回：平成20年6月14日キャンパスプラザ京都、第7回：平成21年3月6日東京エレクトロンホール宮城、第8回：平成22年3月11日九大にて)、若手ワークショップ(平成19年5月18日、7月20日、平成20年7月11-12日、平成21年6月12-13日)を4回、女性研究者によるシンポジウムを2回(平成19年8月11日、平成21年8月18日)、バイオ操作→1分子/研究&見学会を1回(平成21年1月30日)、最終報告会を1回(平成22年12月13日東京大学)を開催し、事務経費、招聘費その他として利用した。また、領域の紹介として、日本語パンフレット、英文パンフレット、英語論文集(2005年、2006年、2007年、2008年、2009年)、ニュースレター(No.1-No.10)、概要集、シンポジウムポスター、最終報告書・DVDなどを制作して、一般配布した。

A01班：

生命体の基本的要素である、細胞をとりあげ、その巧妙な構造や機能に関する謎に迫ることを目的に、細胞サイズの実空間モデルの構築と細胞機能の模倣を目指して研究を進めた。操作技術を活用することにより、細胞サイズの小胞を反応場とする人工モデル細胞が自然発生できる実験条件を確立した。二分子膜について内外の脂質組成を任意に変化させた非対称膜で囲まれた細胞サイズ Liposome の生成手法の確立、細胞サイズ空間内での発現により膜に組み込まれたチャンネルの自発的生成、実細胞での存在量に相当する高濃度の機能的蛋白質を内包したモデルの構築など、世界を先導するような成果が多数得られた。

A02班：

生命機能の環境応答計測と制御を中心課題として、工学とバイオが連携することでバイオツールの創製と実験環境の構築を進め、細胞内各種構成要素の分子メカニズム・機能発現のしくみを明らかにした。個別研究の進展とともに、多数の連携研究が実施されることで、単一細胞観察バイオチップ装置、局所環境計測装置、人工細胞実現のためのナノインジェクション装置、細胞を利用したマイクロマシンの開発など、工学とバイオの連携の基、新しい研究の方向性を示した。また、他の班との連携により、A02班を中心とした工学技術のバイオ・医療分野への新たな応用が行われ、細菌単一細胞のゲノム包括制御の解析、細菌生細胞の環境応答制御機構の解析、単一菌体単位での機械特性評価による活性評価などの新たな知見を得た。

A03班：

生命システムの組織構築と制御を目的とし、新規のマルチスケールバイオ操作・加工技術の開発を進め、細胞・細胞外環境・組織・骨格基材の各対象にわたる構造力学特性と生体機能発現との相関の基礎理解の拡充(バイオメカニクス・メカノバイオロジー)に取り組みむとともに、その知見を踏まえた機能組織の構築と実際の医療応用(組織工学・再生医工学)を押し進めた。5カ年の研究期間において、計画・公募班として集結した多彩多様な最先端の研究方法を有する研究チームが有機的に連携し合うことによって、それぞれのチームの単独研究からだけでは得られなかったであろう画期的な成果が基礎と応用の双方にわたって得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計3件)

福田敏男, マルチスケール操作によるシステム細胞工学の狙い・現状と展望, 2007年度日本機械学会年次大会, 2007年9月10日, 関西大学

福田敏男, 中島正博, ナノ・マイクロロボットメカトロニクスの実状と将来展望, 2008年度日本機械学会年次大会, 2008年8月5日, 横浜国立大学

福田敏男, マイクロ・ナノ領域のバイオ操作技術の実状と展望, 2009年度日本機械学会年次大会, 2009年9月14日, 岩手大学

[図書] (計1件)

福田敏男, 新井史人 (監修), シーエムシー出版, 細胞分離・操作技術の最前線, 2008年, 総ページ数 387 ページ

[その他]

ホームページ等

<http://www.biorobotics.mech.nagoya-u.ac.jp/Bio-manipulation/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福田 敏男 (Fukuda Toshio)
名古屋大学・工学研究科・教授
研究者番号: 70156785

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

新井 史人 (Arai Fumihito)
名古屋大学・工学研究科・教授
研究者番号: 90221051
吉川 研一 (Yoshikawa Kenichi)
京都大学・理学研究科・教授
研究者番号: 801108823
松田 武久 (Matsuda Takehisa)
金沢工業大学・ゲノム生物工学研究所・教授
研究者番号: 60142189